



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Medicina II

Director: Professor Doutor Rui M.M. Victorino

# **Derrame Pleural causado por Tiamazol**

**Trabalho final de Mestrado Integrado em Medicina**

Discente: Filipa Castanheira Dinis Duarte Silva, nº 12951

Orientador: Dra. Sandra Braz

Lisboa, Julho de 2016

## Índice

Glossário de Abreviaturas .....	3
Resumo .....	4
Introdução.....	6
Caso clínico .....	8
Discussão.....	12
Conclusão .....	18
Agradecimentos.....	20
Anexos.....	26

## Glossário de Abreviaturas

Ac: Anticorpos

ANA: Anticorpos anti-nucleares

ANCA: Anticorpo anti-citoplasmático dos neutrófilos

cANCA: Anticorpo anti-citoplasmático dos neutrófilos de padrão citoplasmático

pANCA: Anticorpo anti-citoplasmático dos neutrófilos de padrão peri-nuclear

Anti-dsDNA: Anticorpos anti-DNA de cadeia dupla

BM: Bócio multinodular

CBZ: Carbimazol

DP: Derrame pleural

IGRA: Interferon Gama Release Assay

LDH: Lactato desidrogenase

MPO: Mieloperoxidase

PTU: Propiltiouracilo

T3: Triiodotironina

T4: Tiroxina

TAC: Tomografia axial computadorizada

TMZ: Tiamazol

TSH: Thyroid stimulating hormone

## Resumo

Os fármacos anti-tiroideus estão associados a um número significativo de reacções adversas, nomeadamente febre, *rash*, artralrias, agranulocitose e hepatite. As complicações pleurais são muito raras. Na literatura estão descritos cinco casos de derrame pleural induzido por estes fármacos, dois associados ao propiltiouracilo e três casos induzidos pelo carbimazol.

Apresenta-se o caso de um homem de 75 anos admitido por derrame pleural direito. O doente tinha diagnóstico recente de hipertiroidismo e foi medicado, 10 dias antes, com tiamazol. Referia toracalgia pleurítica e apresentava leucograma e enzimas hepáticas normais e proteína C reactiva e velocidade de sedimentação elevadas. A radiografia do tórax mostrava hipotransparência da metade inferior do campo pulmonar e os achados da ecografia torácica eram sugestivos de derrame pleural septado. O líquido pleural era um exsudado eosinofílico.

Excluiu-se patologia infecciosa e neoplásica e o estudo da auto-imunidade foi negativo. Considerando as características bioquímicas e celulares do líquido pleural e a relação temporal entre o início do tiamazol e o aparecimento do derrame, admitiu-se que este fosse manifestação de reacção de hipersensibilidade. Suspendeu-se o tiamazol e iniciou-se corticóide com resolução completa do derrame 3 meses depois.

Pretendemos alertar para uma reacção adversa rara dos anti-tiroideus e rever os mecanismos patogénicos subjacentes.

## Abstract

Anti-thyroid drugs are associated with a significant number of adverse reactions, including fever, rash, arthralgia, agranulocytosis and hepatitis. Pleural complications are very rare. Five cases of pleural effusion induced by anti-thyroid drugs, two being associated to propylthiouracil and three being induced by carbimazole, are reported in the literature.

We report the case of a 75-year-old man admitted because of unilateral pleural effusion. The patient had a recent diagnosis of hyperthyroidism and ten days before

thiamazole was initiated. The patient was complaining of pleuritic chest pain and had normal white blood cell count and liver enzymes and elevated C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. Chest radiography showed a moderate right pleural effusion and chest ultrasound findings were suggestive of loculated effusion. The pleural fluid was an eosinophilic exsudate.

An extensive evaluation excluded common causes of pleural effusion, such as infectious disease and malignancy, and auto-immunity markers were negative. As pleural effusion coincides with the starting of thiamazole, we assumed that it was a drug hypersensitivity reaction. Thiamazole was stopped and corticosteroid was begun with complete resolution of the pleural effusion 3 months later.

We intend to alert to a rare adverse reaction of anti-thyroid drugs and review the pathogenetic mechanisms.

## Introdução

A pleura é constituída por células mesoteliais e tecido conjuntivo e, além de constituir uma barreira mecânica, é uma membrana imunologicamente activa que desempenha um papel crucial em doenças locais e sistémicas.

A cavidade pleural é um espaço fechado entre as pleuras visceral e parietal, onde existe uma camada muito fina, cerca de 0.5 a 1 mililitro, de líquido pleural. O líquido pleural contém proteínas (1 a 2 g de proteínas *per* 100 mililitros de líquido), células mononucleares, na sua maioria macrófago-*like*, e raros linfócitos <sup>(1)</sup>. Um derrame pleural define-se pela presença de líquido em excesso no espaço pleural. Os sintomas mais frequentemente referidos pelos doentes são tosse seca, dor pleurítica e dispneia.

O derrame pleural pode ser classificado, segundo os critérios de Light, em exsudado ou transudado. Para realizar essa classificação é necessário quantificar a lactato desidrogenase (LDH) no líquido pleural, a LDH no soro e as proteínas séricas e no líquido pleural. Um derrame pleural é classificado em exsudado quando cumpre, pelo menos, um dos critérios de Light - relação proteínas no líquido pleural/proteínas séricas  $>0.5$ , relação LDH no líquido pleural/LDH sérica  $>0.6$ , LDH no líquido pleural  $>2/3$  do limite superior do normal da LDH no soro <sup>(2)</sup>. Um derrame pleural é considerado um transudado quando não cumpre nenhum dos critérios de Light <sup>(2)</sup>.

As patologias sistémicas que influenciam a formação e a absorção do líquido pleural, como a insuficiência cardíaca, a cirrose hepática ou a síndrome nefrótica, estão associadas a derrames pleurais do tipo transudado. Nos casos em que o mecanismo implicado na origem do derrame pleural é uma patologia local, que compromete a dinâmica homeostática do líquido pleural, como acontece nas pneumonias bacterianas, nas neoplasias ou na embolia pulmonar, o derrame pleural é um exsudado.

O derrame pleural induzido por fármacos é raro, menos frequente que a patologia parenquimatosa pulmonar induzida por drogas, e pode ocorrer na ausência desta. Além de derrame pleural, os fármacos e tóxicos podem causar pleurite, espessamento e fibrose pleural <sup>(3)</sup>.

Os mecanismos patogénicos do derrame pleural induzido por fármacos não estão completamente esclarecidos, mas algumas das hipóteses apontadas são: 1) reacção alérgica ou de hipersensibilidade, 2) efeito tóxico directo, 3) stress oxidativo das células

mesoteliais por produção de radicais livres de oxigénio ou supressão das defesas antioxidantes, 4) pleurite química e 5) imuno-modulação <sup>(4,5)</sup>. Alguns fármacos, como a hidralazina, a penicilamina, a procainamida, a isoniazida, a fenitoína e a clorpromazina, podem causar uma síndrome *lupus-like* que cursa com derrame pleural <sup>(6)</sup>.

O derrame pleural induzido por fármacos é, na maioria dos casos, um exsudado e é frequentemente um derrame eosinofílico.

O derrame pleural eosinofílico é definido como um derrame no qual os eosinófilos constituem mais de 10% dos leucócitos presentes no líquido pleural. A incidência relativa do derrame eosinofílico é estimada em 5 a 16% dos derrames pleurais <sup>(7)</sup>.

A eosinofilia do líquido pleural não deve ser considerada um marcador de benignidade. O mesotelioma e os tumores sólidos e hematológicos com envolvimento pleural são responsáveis por um terço dos casos de derrame pleural eosinofílico <sup>(7,8)</sup>. As outras causas deste tipo de derrame são as infecções bacterianas e parasitárias, a tuberculose, a embolia e o enfarte pulmonar e doenças auto-imunes. A presença de ar e sangue no espaço pleural também pode cursar com eosinofilia no líquido pleural.

Os fármacos são uma das causas de derrame eosinofílico. Estão descritos na literatura casos de derrame pleural induzido por fármacos utilizados no tratamento de patologia psiquiátrica e neurológica (ácido valpróico, fluoxetina, clozapina, olanzapina, dantroleno), da área cardiovascular (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, varfarina, diltiazem, sinvastatina), antibióticos (nitrofurantoína, daptomicina) e outros fármacos, como a gliclazida e a isotretinoína <sup>(3,8-10)</sup>. Os fármacos anti-tiroideus também podem induzir derrame pleural estando descritos dois casos associados ao propiltiouracilo e três induzidos pelo carbimazol <sup>(11-15)</sup>.

O derrame pleural manifesta-se habitualmente semanas ou meses após o início do fármaco. O intervalo mais longo entre a introdução do fármaco e o aparecimento do derrame pleural foi de 12 anos e o fármaco implicado nesse caso foi o dantroleno <sup>(16)</sup>.

A descontinuação do fármaco resulta, na maioria dos casos, na resolução do derrame em semanas ou meses. A instituição de corticosteróide resulta numa resolução mais rápida do derrame.

O derrame pleural eosinofílico é geralmente acompanhado de eosinofilia sistémica, mas esta poderá estar ausente.

## Caso clínico

Doente do género masculino, 75 anos, caucasiano, admitido no dia 01/05/2015, no Serviço de Medicina 2 – Sector A do Hospital de Santa Maria, com o diagnóstico de derrame pleural direito.

O doente recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de toracalgia direita com características pleuríticas e tosse produtiva desde há cerca de quatro dias. Negava febre, dispneia, hemoptises, artralguas, *rash* cutâneo ou sudorese nocturna.

Dez dias antes do internamento, o doente foi internado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Maria por *angor* instável. Foi realizada coronariografia que mostrou lesão crítica da artéria circunflexa pelo que foi efectuada angioplastia da lesão e implantação de *stent* revestido com fármaco anti-proliferativo.

Durante esse internamento foi diagnosticado hipertiróidismo (TSH: 0.055 uU/mL, FT4: 1.81 ng/dL, FT3: 4.84 pg/mL) que motivou início de tiamazol (15 mg/dia) dez dias antes da vinda ao Serviço de Urgência.

O doente tinha diagnósticos conhecidos de hipertensão arterial, fibrilhação auricular permanente, doença renal crónica estadio 5, em programa regular de hemodiálise desde há oito anos, doença arterial dos membros inferiores e hipertrofia prostática.

Não havia história de exposição a asbestos ou de traumatismo torácico recente e o doente negava realização prévia de toracentese.

Relativamente aos antecedentes pessoais, salientava-se o diagnóstico de tuberculose renal que motivou nefrectomia direita aos 18 anos.

O doente estava medicado com enalapril, carvedilol, nifedipina, dinitrato de isossorbido, aspirina, clopidogrel, varfarina, tiamazol, omeprazol e tansulosina. Importa salientar que tinha estado medicado, até Março de 2015, com amiodarona. Este fármaco tinha sido suspenso, por indicação médica, por toxicidade ocular.

À admissão, o doente encontrava-se vigil, orientado na pessoa, no tempo e no espaço e colaborante. Apresentava peso: 58 Kg e altura: 175 cm (IMC: 19 Kg/m<sup>2</sup>). Estava apirético (temperatura timpânica: 35.9°C), eupneico, com FR: 18 cpm, saturação periférica de O<sub>2</sub>: 95% (ar ambiente), T.A.: 131/63 mmHg e F.C.: 76 bpm. A pele e mucosas estavam hidratadas, descoradas e anictéricas. Não apresentava ingurgitamento



venoso jugular a 45°. Não se palpavam adenomegalias nas cadeias ganglionares periféricas. A glândula tireoideia era de dimensões normais e não se identificavam nódulos. Tórax: tons cardíacos arrítmicos; sem sopros cardíacos; macicez à percussão na base do hemitórax direito; murmúrio vesicular abolido na base do hemitórax direito onde se auscultavam fervores inspiratórios finos. Restante exame objectivo sem alterações relevantes.

Na avaliação laboratorial havia a destacar: leucócitos: 6 510/uL, eosinófilos: 320/uL, INR: 1.13, PCR (10.9 mg/dL) e VS (58 mm) elevadas, enzimas hepáticas normais, TSH diminuída (0.019 uU/mL), FT4 (2.51 ng/dL) e FT3 (7.22 pg/mL) elevadas e anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase negativos. A gasimetria arterial, realizada em ar ambiente e imediatamente após sessão de hemodiálise, mostrava pH: 7.48, PaCO<sub>2</sub>: 37.8 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 28.9 mmol/L, PaO<sub>2</sub>: 57.6 mmHg e Sat. O<sub>2</sub>: 91.9%.

A radiografia do tórax mostrava hipotransparência homogênea na metade inferior do campo pulmonar direito (Figura 1). Os achados da ecografia torácica foram sugestivos de derrame pleural parcialmente septado.

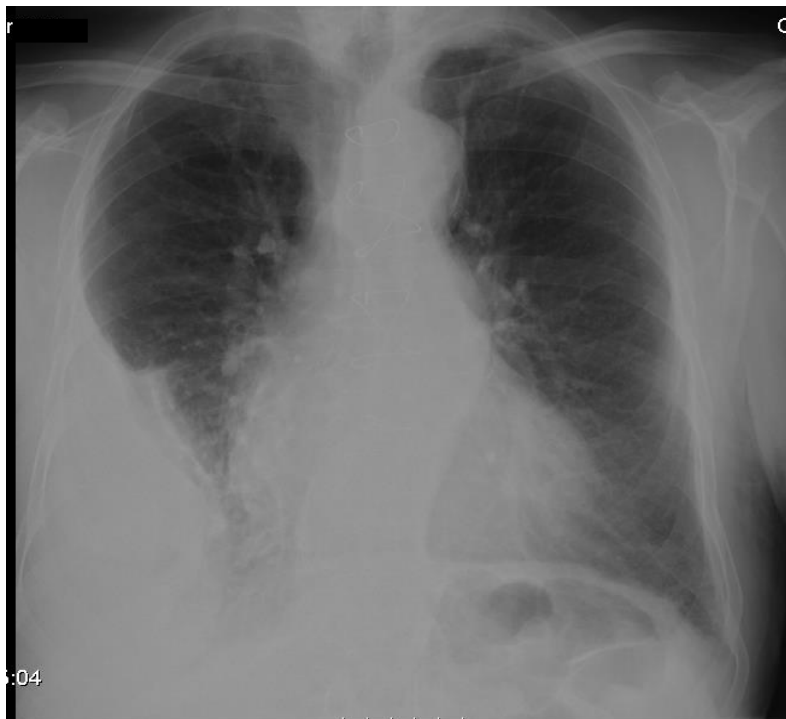


Figura 1 – Radiografia do tórax à admissão

Foi realizada toracocentese diagnóstica com colheita de 35cc de líquido amarelo citrino. O exame citológico do líquido pleural mostrou hiper celularidade (2 277 células/ $\mu$ L) com 70% de células mesoteliais/macrófagos, 18% de eosinófilos e 12% de neutrófilos. As características bioquímicas do líquido eram compatíveis com um exsudado (relação proteínas no líquido pleural/proteínas séricas e LDH no líquido pleural/LDH sérica de 0.7 e 1.8, respectivamente).

Para investigação etiológica do derrame pleural foram solicitados exames microbiológicos do líquido pleural, da expectoração e do sangue, IGRA, estudo da auto-imunidade, broncofibroscopia, tomografia axial computadorizada (TAC) torácica, abdominal e pélvica e angio-TAC torácica.

Os exames microbiológicos, o IGRA, o estudo da auto-imunidade (ANA, anticorpos anti-dsDNA, cANCA e pANCA) foram negativos (Figura 2).

Exames microbiológicos		Resultados
Líquido pleural	Exame bacteriológico cultural	Negativo
	Exame bacteriológico directo e cultural (2 amostras)	Negativo
Expectoração	Exame microbatereológico direto e cultural (2 amostras)	Negativo
	Exame bacteriológico (2 amostras em aerobiose)	Negativo
Sangue	Exame microbacteriológico – “Bactec”	Negativo

Figura 2 – Exames microbiológicos do líquido pleural, da expectoração e do sangue

A broncofibroscopia mostrou diminuição do calibre do brônquio segmentar apical do lobo inferior esquerdo e mucosa brônquica difusamente hiperemiada. Foi realizado lavado bronco-alveolar (LBA) e colheita de secreções brônquicas para exame microbiológico (Figura 3). Os achados histopatológicos das biópsias brônquicas foram sugestivos de processo inflamatório inespecífico.

Exames microbiológicos		Resultados
Secreções brônquicas	Exame bacteriológico directo e cultural	Negativo
	Exame micobacteriológico directo e cultural	Negativo
Lavado bronco-alveolar	Exames bacteriológico e micológico	Negativo
	Exame micobacteriológico directo e cultural	Negativo
	Pesquisa de <i>Legionella</i>	Negativo

Figura 3 – Exames microbiológicos das secreções brônquicas e do LBA

A pesquisa de células neoplásicas no líquido pleural e no lavado bronco-alveolar foi negativa.

A TAC torácica, abdominal e pélvica mostrava derrame pleural direito moderado e multisseptado e ligeiro espessamento da pleura. Não eram evidentes alterações relevantes no contexto da investigação etiológica, nomeadamente achados sugestivos de neoplasia do pulmão ou de outra origem, assim como alterações inflamatórias ou infecciosas do parênquima pulmonar. A angio-TAC torácica excluiu trombo-embolismo pulmonar.

Ponderou-se a realização de biópsia pleural, contudo esta não foi realizada por ter sido considerado que o risco hemorrágico associado era elevado. O doente tinha sido submetido recentemente a angioplastia coronária, com implantação de *stent* revestido por fármaco anti-proliferativo, e deveria manter anti-agregação plaquetária dupla por um período mínimo de três meses.

Os resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados afastaram as hipóteses de derrame pleural de etiologia infecciosa e neoplásica. Tendo isto em conta, a relação temporal entre o início do tiamazol e o aparecimento do derrame pleural e a eosinofilia do líquido pleural assumiu-se que o derrame fosse induzido pelo tiamazol. O anti-tiroídeu foi suspenso e iniciou-se corticóide (prednisolona 0.5 mg/Kg/dia) com melhoria clínica e redução progressiva do volume do derrame. Três meses após a suspensão do fármaco verificou-se resolução completa, confirmada radiologicamente, do derrame pleural.

O diagnóstico de hipertireoidismo foi revisto. O doente esteve medicado com amiodarona durante vários anos e este fármaco foi suspenso, cerca de um mês antes do diagnóstico de hipertireoidismo, por toxicidade ocular.

À data do internamento actual o doente apresentava TSH suprimida, FT3 e FT4 elevadas e anticorpos anti-tiroídeos negativos. A ecografia da tiróide mostrou “glândula de dimensões normais, com contornos regulares e parênquima difusamente heterogéneo com milimétricos focos hipoecogéneos e anecogéneos difusos”. A cintigrafia da tiróide revelou “hipocaptação marcada do radionuclídeo na região cervical, não se identificando parênquima tiroídeu funcionante”.

Assumiu-se o diagnóstico de tireotoxicose secundária à amiodarona, sem indicação para terapêutica com anti-tiroídeu.

Actualmente, cerca de um ano após a suspensão do fármaco, o doente está clinicamente bem, eutiroides e sem recidiva do derrame pleural.

## Discussão

O propiltiouracilo, o carbimazol e o tiamazol são fármacos anti-tiroideos da classe das tionamidas. As tionamidas suprimem a síntese das hormonas tiroideias através da inibição da enzima peroxidase, que converte a molécula iodeto em iodo necessário à síntese de iodotironinas, e impedindo a incorporação da molécula de iodo na tiroglobulina. O tiamazol, também designado por metimazol, é o metabolito activo do carbimazol e tem uma actividade farmacológica muito semelhante a este.

Os fármacos anti-tiroideos estão associados a um número significativo de efeitos adversos, incluindo febre, *rash* cutâneo, artralgias, agranulocitose e hepatite. Estas reacções adversas ocorrem em menos de 15% dos doentes <sup>(17)</sup>.

As complicações pleuro-pulmonares associadas a estes fármacos são ainda mais raras e estão descritas na literatura como *case reports*.

A patogénese dos efeitos adversos dos anti-tiroideos não está totalmente esclarecida, mas admite-se que tenha origem imunológica. Para além dos efeitos adversos mais frequentes, já referidos, estão descritos casos de vasculite associada a anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA), de síndrome lupus-like, de nefrite intersticial alérgica, de pneumonite intersticial e de vasculite eosinofílica granulomatosa.

A vasculite ANCA-positiva foi descrita em associação a outros fármacos, além dos anti-tiroideos, como é o caso da hidralazina, da sulfasalazina e da minociclina <sup>(18-20)</sup>.

Os ANCA são anticorpos dirigidos contra proteínas dos grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos e monócitos. Estes auto-anticorpos estão presentes em doentes com vasculites de pequenos vasos, em particular na granulomatose com poliangéite (granulomatose de Wegener) e na poliangéite microscópica e, numa percentagem menor, em doentes com granulomatose eosinofílica com poliangéite (síndrome de Churg-Strauss).

Os ANCA podem ser classificados em duas categorias, consoante os antigénios a que são dirigidos e o padrão de ligação aos antigénios, identificado por imunofluorescência indirecta, em neutrófilos fixados em álcool. A designação de ANCA citoplasmático (cANCA) refere-se a um padrão citoplasmático granular e difuso e está

associado com anticorpos dirigidos à proteinase 3 (PR3). Os pANCA apresentam um padrão de distribuição perinuclear ou nuclear e são anticorpos dirigidos contra diversos antígenos, mas cujo alvo principal é a enzima mieloperoxidase (MPO).

Os cANCA são específicos da granulomatose com poliangéite e os pANCA estão associados à poliangéite microscópica, à granulomatose eosinofílica com poliangéite, à glomerulonefrite crescêntica necrotizante e também à granulomatose com poliangéite.

Cerca de 25% dos doentes tratados com anti-tiroídeos apresentam títulos séricos de ANCA positivos <sup>(21-23)</sup>.

A positividade dos ANCA é mais frequente nos doentes tratados com propiltiouracilo, em percentagens que variam entre os 25% e os 64% consoante as populações estudadas, e rara nos doentes medicados com carbimazol ou tiamazol <sup>(21,22,24,25)</sup>. Num estudo prospectivo realizado por Wada *et al*, em que foi avaliada a prevalência de ANCA-MPO em doentes com doença de Graves tratados com tiamazol, apenas um (3.4%) dos 29 doentes apresentava anticorpos positivos <sup>(22)</sup>.

Os mecanismos que estão na origem da produção destes auto-anticorpos e os motivos pelos quais apenas uma pequena percentagem dos doentes ANCA-positivos apresenta manifestações clínicas de vasculite tem sido alvo de estudo.

A duração do tratamento com propiltiouracilo parece ser um factor importante na origem dos ANCA. No estudo de Gunton *et al*, em que foi avaliada a prevalência de ANCA em 30 doentes com doença de Graves tratados, há mais de 18 meses, com fármacos anti-tiroídeos verificou-se que existia uma associação significativa entre a duração do tratamento com propiltiouracilo e a positividade dos ANCA ( $p < 0.0001$ ) e que o mesmo não se verificava em relação ao carbimazol <sup>(21)</sup>.

Por outro lado, não existem diferenças significativas na idade dos doentes e dose dos fármacos anti-tiroídeos em doentes ANCA-positivos e ANCA-negativos <sup>(22)</sup>.

Gunton *et al* também avaliou a presença de ANCA em doentes com hipertiroidismo antes do início da terapêutica com anti-tiroídeos <sup>(21)</sup>. Dos 10 doentes avaliados apenas um era ANCA-positivo. Sera *et al* realizou um estudo idêntico em 42 doentes e verificou que nenhum dos doentes apresentava ANCA-MPO antes do início da terapêutica <sup>(24)</sup>. A ausência de ANCA antes do início dos anti-tiroídeos e a negatificação dos anticorpos alguns meses após a suspensão da terapêutica torna pouco provável que a produção de ANCA esteja relacionada com a doença tiroideia de base.

A mieloperoxidase e a tiroperoxidase humanas partilham semelhanças globais nas suas sequências de nucleótidos (46%) e de aminoácidos (44%) pelo que foi admitida a possibilidade dos auto-anticorpos ANCA anti-MPO apresentarem reacção cruzada com a tiroperoxidase <sup>(26-28)</sup>. No estudo realizado por Wada *et al*, em que foi avaliada a prevalência de ANCA-MPO em 61 doentes com doença de Graves tratados com anti-tiroideus, os títulos de anticorpos anti-tiroperoxidase eram semelhantes nos doentes ANCA-positivos e nos ANCA-negativos <sup>(22)</sup>. Por outro lado, os títulos de ANCA-MPO não se correlacionavam com os títulos de anticorpos anti-tiroperoxidase nos doentes ANCA-positivos. Estes achados tornam pouco provável a existência de reactividade cruzada dos ANCA com os anticorpos anti-tiroideus.

Alguns autores referem que o propiltiouracilo acumula-se no interior dos neutrófilos, liga-se à mieloperoxidase e altera a sua configuração promovendo a formação de auto-anticorpos em doentes susceptíveis <sup>(29,30)</sup>. O carbimazol e o propiltiouracilo são química e estruturalmente relacionados e têm uma actividade farmacológica semelhante <sup>(31,32)</sup>. No entanto, não existem dados relativos à possibilidade do carbimazol alterar a configuração da mieloperoxidase.

Jiang *et al* propuseram que os neutrófilos activados, na presença de peroxidase de hidrogénio, libertam mieloperoxidase dos seus grânulos e convertem o propiltiouracilo, acumulado no seu interior, em sulfonato de propiltiouracilo <sup>(33)</sup>. Este produto citotóxico é imunogénico para os linfócitos T e as células T activadas irão, por sua vez, estimular a produção de ANCA pelas células B.

O significado da presença de ANCA em doentes assintomáticos continua por esclarecer e serão necessários estudos prospectivos para avaliar o *timing* de produção dos ANCA, após início de terapêutica com anti-tiroideus, e a evolução clínica destes doentes.

Alguns autores propõem que uma infecção viral ou outro factor ambiental constituem o *trigger* da reacção em cadeia que se inicia com a libertação de mieloperoxidase pelos neutrófilos activados, transformando os fármacos em radicais livres, e culmina na lesão da parede vascular <sup>(32,34)</sup>.

Gunton *et al* consideram os ANCA marcadores de reacção adversa dos anti-tiroideus e recomendam a sua pesquisa em doentes tratados com estes fármacos há mais de 18 meses ou que apresentem manifestações clínicas sugestivas de reacção adversa <sup>(21)</sup>.

Estes autores sugerem ainda que, nos doentes com ANCA, devem ser equacionadas terapêuticas alternativas, tais como o iodo radioactivo ou a cirurgia.

O primeiro caso de vasculite induzida por anti-tiroideos foi descrito em 1993 <sup>(35)</sup>. Posteriormente foram reportados na literatura cerca de 61 casos de vasculite ANCA-positiva associada a estes fármacos <sup>(34)</sup>.

A maioria dos casos de vasculite ocorre em doentes com doença de Graves, mas também foram descritos casos associados a bócio multinodular tóxico e tiroidite de Hashimoto <sup>(21,23)</sup>. Comparativamente às vasculites ANCA-positivas idiopáticas, os casos de vasculite induzida por anti-tiroideos são mais frequentes nas mulheres, que representam 75% dos doentes, e ocorrem em idades mais jovens.

Cerca de 50% dos doentes com vasculite ANCA-positiva induzida por estes fármacos são indivíduos de origem asiática pelo que esta vasculite pode ter uma base genética, como acontece com a vasculite induzida pela hidralazina ou penicilamina, e estar fortemente ligada aos antigénios HLA <sup>(21,23,36)</sup>.

Cerca de 88% dos doentes com vasculite estavam medicados com propiltiouracilo. Estão descritos apenas nove casos de vasculite induzida pelo carbimazol e sete casos de vasculite associada ao tiamazol <sup>(23,31,32,34,36-47)</sup>. Verifica-se ainda que, a maioria dos doentes estava medicada com propiltiouracilo há mais de 18 meses ou tinha iniciado o fármaco recentemente, alertando para uma associação entre o início ou dose cumulativa do fármaco e o desenvolvimento de vasculite.

As manifestações clínicas das vasculites associadas aos anti-tiroideos são variadas. Em cerca de 67% dos casos há envolvimento renal, 48% dos doentes referem artralgias, 37% dos doentes apresentam febre e 30% envolvimento cutâneo <sup>(21)</sup>. Há referência a polineuropatia periférica e a envolvimento ocular e muscular <sup>(21,37,38)</sup>.

Cerca de 27% dos doentes apresentam manifestações pleuro-pulmonares <sup>(21)</sup>. Além dos casos de derrame pleural estão descritos efeitos a nível pulmonar, nomeadamente pneumonite intersticial, hemorragia alveolar e cavitações pulmonares <sup>(11-15)</sup>.

Os quadros de vasculite clássica são raros nestes doentes. Na literatura estão descritos dois casos de granulomatose com poliangéite, um caso de poliangéite microscópica e um caso de granulomatose eosinofílica com poliangéite associados à terapêutica com propiltiouracilo <sup>(48-51)</sup>.

Alguns casos de vasculite manifestam-se por quadros clínicos semelhantes ao do lúpus eritematoso sistémico e, habitualmente, estes doentes apresentam anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-dsDNA e anti-histona positivos <sup>(14)</sup>. As síndromes lupus-like podem ser induzidas por qualquer um dos três anti-tiroideos <sup>(11,14,23,42,47)</sup>.

Sève *et al* descreve um caso de vasculite granulomatosa eosinofílica com envolvimento gástrico num doente com diagnóstico de doença de Graves <sup>(34)</sup>. O doente foi medicado com carbimazol e quatro meses depois iniciou um quadro de anorexia, náuseas e vómitos. O exame histopatológico da mucosa gástrica mostrava lesões de vasculite granulomatosa eosinofílica e o exame imuno-histoquímico mostrou um infiltrado linfocitário de células T CD3+ e CD8+ na mucosa e submucosa. Cerca de duas semanas após a suspensão do anti-tiroideu, o doente estava assintomático. As biopsias gástricas, realizadas dois meses depois, eram normais.

A gravidade do quadro clínico é variável, no entanto as formas de vasculite fulminante são raras. O anti-tiroideu deve ser suspenso e devem ser equacionadas alternativas terapêuticas, como a tireoidectomia ou o iodo radioactivo. Na maioria dos casos foi iniciado corticóide, em dose baixa e por curtos períodos de tempo, sendo a utilização de outros imunossupressores, como a ciclofosfamida e a azatioprina, reservada para casos graves com envolvimento multi-orgânico, em particular nos doentes com lesão renal grave e hemorragia alvelolar.

Na literatura em língua inglesa estão reportados cinco casos de derrame pleural induzido por anti-tiroideos, dois associados ao propiltiouracilo e três casos induzidos pelo carbimazol (Tabela 1 – Anexo) <sup>(11-15)</sup>.

Os doentes com derrame pleural induzido pelo propiltiouracilo, de 49 e 43 anos, tinham ambos doença de Graves <sup>(11,12)</sup>. No doente de Middleton *et al*, o derrame manifestou-se cerca de 3 semanas após o início do fármaco, enquanto o segundo doente estava medicado com propiltiouracilo há 11 anos. Nenhum doente apresentava manifestações clínicas sugestivas de envolvimento de outro órgão, nomeadamente *rash* cutâneo, artralgias, hemoptises ou hematúria. O derrame pleural era um exsudado eosinofílico nos dois casos. A biópsia pleural, realizada apenas no caso reportado por Middleton *et al*, mostrou inflamação crónica da pleura com eosinofilia acentuada. No primeiro caso, os ANA eram negativos e o doente apresentava anergia cutânea na prova de tuberculina. No caso de Sen *et al* os marcadores de auto-imunidade foram negativos.



No primeiro caso, o derrame pleural foi atribuído a um processo de pleurite eosinofílica e no segundo caso há referência a um processo inflamatório não caracterizado.

No caso reportado por Middleton *et al*, a evolução clínica e radiológica foi favorável após suspensão do propiltiouracilo. Cerca de três meses após a suspensão do fármaco, o doente estava assintomático e não apresentava derrame pleural. No caso reportado por Sen *et al*, seis semanas após a suspensão do propiltiouracilo o doente não apresentava melhora clínica nem radiológica pelo que foi instituída metilprednisolona em dose baixa durante 10 dias. A radiografia do tórax realizada no final da corticoterapia mostrava resolução completa do derrame pleural. Curiosamente este doente apresentou recidiva do derrame após re-introdução do propiltiouracilo. Nessa altura o fármaco foi definitivamente suspenso e substituído por tiamazol e foi re-iniciada corticoterapia. Aos 12 meses de *follow-up* o doente mantinha-se sem recidiva do derrame pleural.

Dois dos três doentes com derrame pleural induzido por carbimazol tinham doença de Graves <sup>(14,15)</sup>.

No caso reportado por Das *et al*, uma mulher de 77 anos apresentou derrame pleural unilateral cerca de 3 semanas após início de carbimazol <sup>(13)</sup>. Foram realizadas toracocentese e biópsia pleural. O derrame pleural era um exsudado com células mesoteliais e pleura apresentava alterações inflamatórias. A investigação laboratorial de vasculites foi negativa. O anti-tiroideu foi suspenso e três meses depois a doente estava clinicamente bem e sem evidência radiológica de derrame pleural.

Haq *et al* relatam um caso de lupus induzido pelo carbimazol <sup>(14)</sup>. Tratava-se de uma mulher de 50 anos que, seis meses após início do anti-tiroideu, apresentou um quadro de derrame pleural bilateral e hemato-proteinúria. O derrame pleural era um exsudado com muitas células inflamatórias e células mesoteliais reactivas. A pleura apresentava um infiltrado linfocítico e hiperplasia mesotelial reactiva; não havia evidência de vasculite. Os ANA e os anticorpos anti-dsDNA, anti-histona e os ANCA-MPO eram positivos. O carbimazol foi suspenso, foi proposta realização de iodo radioactivo e iniciada prednisolona. Às 3 semanas de corticoterapia a doentes estava assintomática e os ANA eram negativos. A radiografia do tórax mostrava derrame pleural esquerdo residual.

O terceiro caso de derrame pleural induzido pelo carbimazol é o de um homem de 42 anos com doença de Graves e medicado, desde há 27 meses, com carbimazol <sup>(15)</sup>. Para além de derrame pleural bilateral o doente apresentava elevação das enzimas hepáticas.

O derrame pleural era um exsudado rico em linfócitos e com raras células mesoteliais. Não foi realizada biópsia pleural. O estudo laboratorial das vasculites, incluindo o título sérico de ANCA, foi negativo. O anti-tiroideu foi suspenso, verificou-se normalização das enzimas hepáticas, algumas semanas depois, e resolução completa do derrame pleural aos 5 meses.

Na revisão da literatura que realizamos não encontramos nenhum caso de derrame pleural associado ao tiamazol.

O caso aqui apresentado distingue-se dos reportados na literatura pelo curto espaço de tempo decorrido entre o início do tiamazol e a manifestação do derrame pleural. O derrame pleural era um exsudado eosinofílico, como nos casos do derrame pleural induzido pelo propiltiouracilo, e os ANA e os ANCA foram negativos como em quatro dos cinco casos de derrame pleural associado aos anti-tiroideus. Não foi possível realizar a pesquisa de anticorpos anti-histona. Além da suspensão do tiamazol foi iniciada prednisolona em dose baixa, que foi mantida durante cerca de três meses, por haver referência na literatura a uma resolução mais rápida da serosite. Neste caso não foram equacionadas terapêuticas alternativas ao tiamazol por se assumir que a tireotoxicose era secundária à terapêutica com amiodarona.

## Conclusão

Não há na literatura nenhum caso reportado de derrame pleural induzido pelo tiamazol, contudo assumimos que o caso de derrame pleural aqui apresentado constitui uma reacção de hipersensibilidade a este fármaco.

A nossa hipótese apoia-se no resultado da investigação diagnóstica realizada, que excluiu doença infecciosa e neoplásica, na relação temporal entre o início do anti-tiroideu e o aparecimento do derrame pleural, nas características citológicas e bioquímicas do líquido pleural e no facto do derrame pleural ter remitido após suspensão do anti-tiroideu e instituição de corticóide.

Os ANA, anticorpos anti-dsDNA, cANCA e pANCA foram negativos e os anticorpos anti-histona não foram pesquisados por indisponibilidade do reagente. A biópsia pleural teria sido útil para esclarecer o mecanismo da lesão pleural induzida pelo tiamazol, no entanto a sua realização não foi considerada segura.

Pretendemos com a apresentação deste caso alertar para esta associação rara entre derrame pleural e fármacos anti-tiroideus.

À medida que novos fármacos são comercializados surgem na literatura *case reports* de toxicidade pleuro-pulmonar. Alguns autores sugerem que, perante um derrame pleural do tipo exsudado sem etiologia clínica clara, seja equacionada a hipótese de o derrame ser induzido por um fármaco. Se houver relação temporal entre o início do fármaco e o início das manifestações clínicas e o líquido pleural apresentar eosinofilia, o fármaco deve ser suspenso antes de se iniciar uma investigação diagnóstica que é, na maioria dos casos, morosa, desconfortável para o doente e com custos económicos elevados.

## Agradecimentos

Desejo expressar os meus sinceros agradecimentos à Dra. Sandra Braz pela dedicação, pelo acompanhamento ao longo de todo o trabalho, disponibilidade, correcções e ajuda na concretização do mesmo.

Agradeço à minha mãe, Patrícia, pelo amor, por me encorajar a ser persistente nos momentos baixos, e por desempenhar o papel de mãe e pai na perfeição.

Agradeço à minha família pelo apoio e por me fazerem sentir como se filha deles fosse.

Agradeço à Inês e à Carolina, que são como irmãs para mim, às MMG, amigos da Madeira e amigos da faculdade por conseguirem roubar uma gargalhada nos momentos difíceis e por estarem sempre presentes nos momentos cruciais.

Por fim, e mais importante, gostaria de dedicar este trabalho ao meu Pai, Raúl, que sempre me encorajou a lutar pelos meus objectivos, por ser o meu melhor amigo, e agora quem ilumina o meu caminho. Neste momento sigo as tuas pegadas e o teu legado. As minhas saudades e amor por ti são infinitos.

## Bibliografia

1. Antony VB. (2003) Immunological mechanisms in pleural disease. *European Respiratory Journal* 21:539-544
2. Light R. W. Disorders of the pleura 2015. In: Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S., Longo D. L., Jameson L., Loscalzo J. Ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19<sup>th</sup> edition. Vol. 2. New York: McGraw-Hill
3. Morelock S.Y., Sahn S.A. (1999) Drugs and the pleura. *Chest* 116(1):212-221
4. Huggins J.T., Sahn S.A. (2004) Drug-induced pleural disease. *Clinics in Chest Medicine* 25:141-153
5. Kupeli E., Ulubay G., Ulasli S.S., Kilic D. (2010) Cilazapril-induced pleural effusion: A case report and review of the literature. *Annals of Thoracic Medicine* 5(3):171-173
6. Brogen B. L., Olsen N. J. (2003) Drug-induced rheumatic syndromes: drug induced vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 15:76-80
7. Krenke R., Nasilowski J., Korczynski P., Gorska K., Przybylowski T., Chazan R., Light R.W. (2009) Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion. *European Respiratory Journal* 34:1111-1117
8. Krenke R., Light R. W. (2011) Drug-induced eosinophilic pleural effusion. *European Respiratory Review* 20(122):300-301
9. Brunkhorst F.M., Bloos F., Klein R. (2005) Ramipril induced polyserositis with pericardial tamponade and pleural effusion. *International Journal of Cardiology* 102:355-356
10. Tzanakis N., Bouros D., Siafakas N. (2000) Eosinophilic pleural effusion due to gliclazide. *Respiratory Medicine* 94:94
11. Middleton K. L., Santella R., Couser J. I. Jr. (1993) Eosinophilic pleuritis due to propylthiouracil. *Chest* 103:955-956
12. Sen N., Ermis H., Karatasli M., Habesoglu M. A., Eyuboglu F.O. (2007) Propylthiouracil-associated eosinophilic pleural effusion: a case report. *Respiration* 74:703-705
13. Das G., Stanaway S. E. R. S., Brohan L. (2012) Carbimazole induced pleural effusion: a case report. *Case Reports In Endocrinology* 2012;941241

14. Haq I., Sosin M. D., Wharton S., Gupta A. (2013) Carbimazole-induced lupus. *BMJ Case Reports* doi:10.1136/bcr-2012-007596
15. Cardona Attard C. D., Gruppetta M., Vassallo J., Vella S. (2016) Carbimazole-induced exsudative pleural effusions. *BMJ Case Reports* doi:10.1136/bcr-2016-215080
16. Mahoney J. M., Bachtel M. D. (1994) Pleural effusion associated with chronic dantrolene administration. *Annals of Pharmacotherapy* 28;587-589
17. Calañas-Continente A., Espinosa M., Manzano-García G. (2005) Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy. *Thyroid* 15:286-288
18. Nassberger L., Sjöholm A. G., Jonsson H., Sturfelt G., Akesson A. (1990) Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and in hydralazine-induced lupus. *Clinical Experimental Immunology* 81;380-383
19. Salerno S. M., Ormseth E. J., Roth B. J., Meyer C. A., Christensen E. D., Dillard T. A. (1996) Sulfasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinical features of Wegeners's. *Chest* 110;556-559
20. Elkayam O., Yaron M., Caspi D. (1996) Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis and pANCA. *Annals of Rheumatic Diseases* 55;769-771
21. Gunton J. E., Stiel J., Clifton-Bligh P., Wilmschurst E., McElduff A. (2000) Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *European Journal of Endocrinology* 142:587-590
22. Wada N., Mukai M., Kohno M., Notoya A., Ito T., Yoshioka N. (2002) Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocrine Journal* 49(3): 329-334
23. Mehndiratta M. M. , Pandey S., Kushwaha R. S., Mehndiratta P. (2008) Carbimazole induced ANCA positive vasculitis. *Journal of The Association of Physicians of India* 56:801-803
24. Sera N., Ashizawa K., Ando T., Abe Y., Ide A., Usa T., Tominaga T., Ejima E., Yokoyama N., Eguchi K. (2000) Treatment with propylthiouracil is associated

- with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 10:595-599
25. Sato H., Hattori M., Fujieda M., Sugihara S., Inomata H., Hoshi M., Miyamoto S. (2000) High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody in childhood onset Graves' disease treatment with propylthiouracil. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85:4270-4273
  26. Kimura S., Ikeda S. M. (1988) Human myeloperoxidase and thyroid peroxidase, two enzymes with separate and distinct physiological functions, are evolutionary related members of the same gene family. *Proteins* 3:113-120
  27. Haapala A. M., Hyoty H., Soppi E., Parkkonen J., Mustonen J., Pasternack A. (1993) Cross-reactivity between antibodies to thyroid microsomal antigens and myeloperoxidase. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 336:81-85
  28. Haapala A. M., Hyoty H., Parkkonen J., Mustonen J., Soppi E. (1999) Antibody reactivity against thyroid peroxidase and myeloperoxidase in autoimmune thyroiditis and systemic vasculitis. *Scandinavian Journal of Immunology* 46:78-85
  29. Lam D. C. C., Lindsay R.H. (1979) Accumulation of 2-[<sup>14</sup>C]-propylthiouracil in human polymorphonuclear leucocytes. *Biochemical Pharmacology* 28:2289-2296
  30. Lee H., Hirouchi M., Hosokawa M., Sayo H., Kohno M., Kariya K. (1988) Inactivation of peroxidase of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochemical Pharmacology* 37:2151-2153
  31. Day C., Bridger J., Rylance P., Jackson M., Nicholas J., Odum J. (2003) Leukocytoclastic vasculitis and interstitial nephritis with carbimazole treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18:429-431
  32. Calañas-Contiente A., Espinosa M., Manzano-García G. (2005) Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy. *Thyroid* 15:286-288
  33. Jiang X., Khursigara G., Rubin R. L. (1994) Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 266:810-813
  34. Sève P., Stankovic K., Michalet V., Vial T., Scoazec J.-Y., Broussolle C. (2005) Carbimazole induced eosinophilic granulomatous vasculitis localized to the stomach. *Journal of Internal Medicine* 258:191-195

35. Stankus S.J., Johnson N.T. (1992) Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 102:1595-1596
36. Lau EYF, So S, Chan E, Kwok J, Ma J, Kung Annie WC. (2009) Methimazole-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated diffuse alveolar haemorrhage in a chinese woman with Graves' disease. *Hong Kong Medical Journal* 15:209-212
37. Leger J. M., Dancea S., Brunet P., Hauw J. J. (1984) Polineuropathy during treatment with carbimazole. *Revue Neurologique* 140:652:656
38. Pasquier E., Genereau T., Baudrimont M., Cabane J., Biour M., Imbert J. C. (1991) Biopsy-proven myositis with microvasculitis in association with carbimazole. *Lancet* 338:1082-1083
39. D'Cruz D., Chesser A. M., Lightowler C., Comer M., Hurst M. J., Baker L. R., Raine A. E. (1995) Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. *British Journal of Rheumatology* 34:1090-1091
40. Miller R. M., Savage J., Nassis L., Cominos B. I. (1998) Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with antithyroid therapy in Graves' disease. *Australasian Journal of Dermatology* 39:96-99
41. Yazbeck R., Francoual J. Benoit P., Tauveron I., Tchen C., Thieblot P. (1999) Carbimazole and leucocytoclastic vasculitis: a propos of a case. *Revue Medicine Interne* 20:350-352
42. Kawachi Y., Nukaga H., Hoshino M., Iwata M., Otsuka F. (1995) ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. *Clinical and Experimental Dermatology* 20:345-347
43. Hori Y., Arizono K., Hara S., Kawai R., Hara M., Yamada A. (1996) Antineutrophil cytoplasmic antibodies-positive crescentic glomerulonephritis associated with thiamazole therapy. *Nephron* 74:734-735
44. Gunton J. E., Stiel J., Caterson R. J., McElduff A. (1999) Anti-thyroid drugs and anti-neutrophil antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:13-16



45. Rahman M. U., Fan C.-M., Choi H. K. (2001) Case 30-2001 - A 22-year-old man with hyperthyroidism, fever, abdominal Pain, and arthralgia. *The New England Journal of Medicine* 345:981-986
46. Tsai M. H., Chang Y. L., Wu W. C., Chang C. C., Huang T. S. (2001) Methimazole-induced pulmonary hemorrhage associated with antimyeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody: a case report. *Journal of the Formosan Medical Association* 100;772-775
47. Thong H. Y., Chu C. Y., Chiu H. C. (2002) Methimazole-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and lupus-like syndrome with a cutaneous feature of vesiculo-bullous systemic lupus erythematosus. *Acta Dermato- Venereologica* 82:206-208
48. Alon U., Hellerstein S., Warady B. A. (1990) Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in drug-induced Wegener-like disease. *Pediatric Nephrology* 4;299-300
49. Pillinger M., Staud R. (1998) Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves' disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 28;124-129
50. Seligman V. A., Bolton P. B., Sanchez H. C., Fye K. H. (2001) Propylthiouracil-induced microscopic polyangeitis. *Journal of Clinical Rheumatology* 7;170-174
51. Ortega W. A. F. (2001) First report of Churg-Strauss syndrome: case report. *Chest* 120s;335-356

## Anexos

<b>Autores</b>	<b>Doente</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Duração da terapêutica</b>	<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Características laboratoriais</b>	<b>Terapêutica</b>	<b>Evolução</b>	<b>Mecanismo</b>
Middleton K. <i>et al</i> (1993)	Homem, 49A Dça de Graves	PTU	3 semanas	Tosse seca, dor pleurítica	- Exsudado eosinofílico; biópsia pleural: inflamação crónica com eosinofilia - ANA: negativo	Suspensão do PTU	Resolução completa aos 3 meses	Pleurite eosinofílica
Sen N. <i>et al</i> (2007)	Mulher, 43A Dça de Graves	PTU	11 anos	Dor pleurítica	- Exsudado eosinofílico - Auto-imunidade: negativa	Suspensão do PTU + Corticóide	- Recidiva após recomeço PTU. Suspensão PTU e início de TMZ. - Sem recidiva aos 12 meses	-----
Das G. <i>et al</i> (2012)	Mulher, 77A BM	CBZ	3 meses	Dispneia e dor pleurítica	- Exsudado com células mesoteliais; biópsia pleural: alterações inflamatórias - Auto-imunidade: negativa	Suspensão do CBZ -> PTU	Resolução completa aos 3 meses	Pleurite? Vasculite??
Haq I. <i>et al</i> (2013)	Mulher, 50A Hipertiroidismo	CBZ	6 meses	Dispneia, tosse seca e dor pleurítica	- Exsudado; biópsia pleural: infiltrado linfocitário e hiperplasia mesotelial reactiva; sem vasculite - ANA, Ac anti-dsDNA, Ac anti-histonas e Ac ANCA-MPO: positivos	Suspensão CBZ + Corticóide	Resolução às 3 semanas	Síndrome lupus-like
Attard C. <i>et al</i> (2016)	Homem, 42A Dça de Graves	CBZ	27 meses	Dispneia, tosse seca e dor pleurítica	- Exsudado com muitos linfócitos - Auto-imunidade: negativa	Suspensão CBZ -> PTU -> Cirurgia	- Resolução aos 5 meses	Pleurite? Vasculite?

*Tabela 1: Características dos casos de derrame pleural induzido por fármacos anti-tiroideos.*



